

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨Int. Cl.

C 07 D 277/32
277/34
277/36
417/06
// A 61 K 31/425
31/44

識別記号

213
AED
AAB
ABL
ACX
ADP

庁内整理番号

7431-4C

6529-4C

⑩公開 昭和64年(1989)2月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

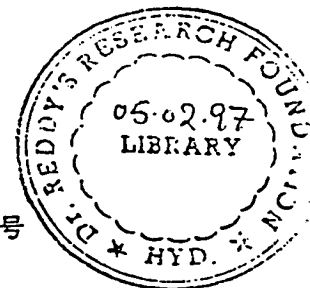
⑪発明の名称 チアゾリジン誘導体

⑫特 願 昭62-209500

⑬出 願 昭62(1987)8月24日

⑭発 明 者 水 田 泰 之
⑭発 明 者 村 田 誠
⑭発 明 者 成 戸 俊 介
⑭発 明 者 藤 谷 武 一
⑭発 明 者 門 河 敏 明
⑮出 願 人 大日本製薬株式会社
⑯代 理 人 弁理士 坪井 有 四 郎

兵庫県芦屋市浜風町8番18-5号
京都府京都市東山区今熊野宝蔵町62番
奈良県生駒市あすか野北2丁目7番18号
大阪府堺市三原台3丁目13番20号
大阪府枚方市岡南町4番3号
大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地



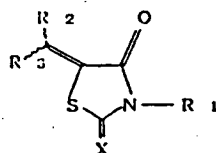
明 細 書

1. 発明の名称

チアゾリジン誘導体

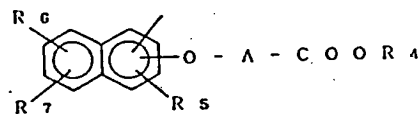
2. 特許請求の範囲

(1) 次式で表わされるチアゾリジン誘導体及びその塩類

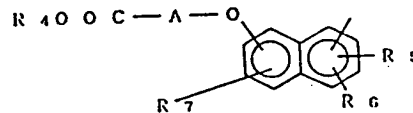


(I)

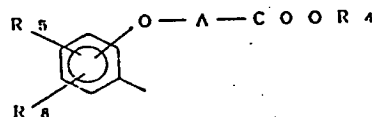
(式中、R₁は水素原子、カルボキシル若しくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁-15アルキル、又はアシルで置換されていてもよいアミノを意味し、R₂は水素原子又は低級アルキルを意味し、Xは硫黄原子又は酸素原子を意味し、R₃は次の式[a]、[b]、[c]又は[d]で表される基を意味する。



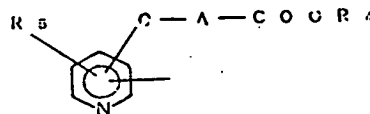
[a]



[b]



[c]



[d]

ここにおいて、R₄は水素原子、低級アルキル又はアラルキルを表わし、R₅~R₈は同じく又は異なって水素原子、ヘイドロキシ、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトリ

ル、トリフルオロメチル又はアミノを置き、
Aは低級アルキレン又は低級アルケニレンを表
わすが、Xは硫黄原子であり、R₅及びR₆が共
に水素原子であり、
R₁が水素原子、エチル又はカルボキシメチルで
ある場合は、AはC₂以上の低級アルキレン又は
C₃以上の低級アルケニレンを表わす。）

(以下余白)

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はアルドースリダクターゼ（以下A R
と略す）阻害作用を有するチアゾリジン誘導体
及びその塩に関する。

従来の技術

Bull. Soc. Chim. Belg., 72, 87~90 (1962) に
は、本発明の化合物に類似した化合物を、抗菌作
用、成長調節作用を期待して合成したことが記載
されているが、これらの化合物がA R阻害作用
を有することを開示ないし示唆する記載はな
い。

又、特開昭57-28074、同57-40478、同60-136575、
同60-156387、同61-27084、同61-53271及び同61-5
6175には、A R阻害作用を有する化合物が開示
されている。

しかし、本発明の化合物は、これらの出願に
開示されている化合物とは芳香環上にカルボキ
シ低級アルコキシを置換基として有する点で構
造的に全く異なっている。

3

4

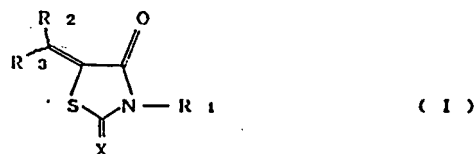
発明の内容

A Rは、生体内でグルコース、ガラクトース
等のアルドースを、ソルビトール、ガラクテ
トール等のポリオールに還元する酵素である。
一方、糖尿病合併症（糖尿病性白内障、網膜
症、神経障害、腎症等）の発症、進行にはA R
により生じたソルビトール、ガラクテトール等
の組織、臓器への蓄積が関与することが知られ
ている。

本発明の化合物は強いA R阻害作用を有し、
糖尿病合併症の予防及び治療に有用である。

本発明は、次式で表わされるチアゾリジン誘
導体及びその塩

(以下余白)

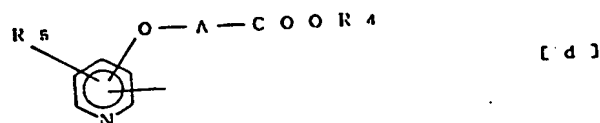
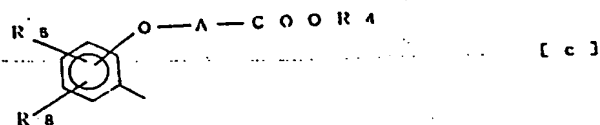
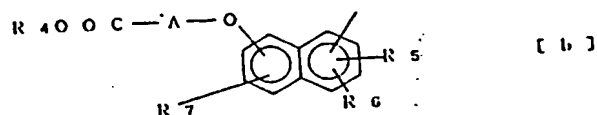
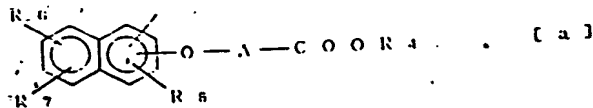


(式中、R₁は水素原子、カルボキシル若しくは
低級アルコキシカルボニルで置換されていても
よいC₁-15アルキル、又はアシルで置換されて
いてもよいアミノを意味し、R₂は水素原子又は
低級アルキルを意味し、Xは硫黄原子又は酸素
原子を意味し、R₃は次の式〔a〕、〔b〕、
〔c〕又は〔d〕で表される基を意味する。

(以下余白)

5

6



ここにおいて、R4は水素原子、低級アルキル又はアラルキルを表わし、R5～R8は同じく又は異なって水素原子、ハイドロキシ、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトリ

ン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン等が挙げられる。

低級アルケニレンとは1～2位間以外の位置に二重結合を有する炭素数3～6個のものを意味し、例えば、2-プロピニレン、2-ブテニレン、3-メチル-2-ブテニレン、3-メチル-2-ブテニレン、3-又は4-ペンテニレン、2-、3-、4-又は5-ヘキセニレン等が挙げられる。

アシルとは炭素原子数1～7個の脂肪族又は芳香族カルボン酸残基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンゾイル等が挙げられる。

アラルキルとは、芳香族環で置換された炭素原子数1～4個のアルキルを意味し、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

化、トリフルオロメチル又はアミノを表わし、Aは低級アルキレン又は低級アルケニレンを表わすが、R5及びR8が共に水素原子であり、R1が水素原子、エチル又はカルボキシメチルである場合は、AはC2以上の低級アルキレン又はC3以上の低級アルケニレンを表わす。）に関する。

本明細書において、アルキル、アルコキシ、アルケニレン及びアルケニレンは直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

低級アルキルとは、炭素原子数1～6個のものを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等が挙げられる。

低級アルコキシとは、炭素原子数1～6個のものを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等が挙げられる。

低級アルケニレンとは、炭素数1～10個のものを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレ

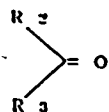
本発明の化合物(I)の塩とは、生理的に許容される非毒性の塩であって、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩等の無機塩基、有機塩基との塩が挙げられる。

本発明の化合物(I)及びその塩は水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物(I)は、1個以上の炭素-炭素二重結合及び場合により、1個以上の不斉炭素原子を有するので、これらに基づく立体異性体が存在し得る。これらの立体異性体及びこれらの混合物も本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物(I)は、例えば、次の(a)、(b)の方法によって製造することができる。

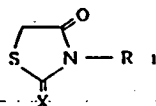
(a)
一般式(II)



(II)

(式中、R₂、R₃は前掲に同じ)

で示される化合物と、一般式(III)



(III)

(式中、R₁、Xは前掲に同じ)

で示される化合物とを反応させることによって本発明の化合物(I)を得ることが出来る。本反応は通常、適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体的な例としては、酢酸、水、またはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ピリジン、シクロヘキサン及びベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭

11

は前掲の塩類及び塩基に加えて無水酢酸または塩化亜鉛等を添加してもよい。反応温度は通常0℃~200℃、好ましくは0℃~120℃である。

式(I)において、R₄が水系原子を意味する化合物は、反応の後処理条件等により、遊離カルボン酸またはその塩の形で得られる。遊離カルボン酸は対応する塩を塩酸のような酸で処理することによっても得られる。

式(I)においてR₄が水系原子を意味する化合物は、式(I)においてR₄が低級アルキルまたはアラルキルを意味する化合物を水、水とエタノール、メタノールの様なアルコール類との混液、水とジオキサソ、テトラヒドロフランの様な脂肪エーテル類との混液又はこれらの混液中に重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウムを触媒に加水分解することによっても得られる。

式(I)において、R₄が低級アルキル基を意味する化合物は、式(I)においてR₄が水系原子を意味する化合物と対応するアルコール類と

化水素類が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、又は2種以上を混合して使用出来る。

本反応は有機酸塩、アルカリ金属アルコキサイド、無機塩基、または有機塩基の存在下に行うのが好ましく、有機酸塩の具体例としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸アンモニウム、ピペリジン酢酸塩、ピペリジン安息香酸塩、ジエチルアミン有機酸塩が挙げられ、アルカリ金属アルコキサイドの具体例としては、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム t-ブトキサイド等が挙げられ、無機塩基の具体例としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、有機塩基の具体例としては、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、1,8-ジアザビスシクロ[5.4.0]ウンデカ-5-エン(以下DBUと略す)、1,5-ジアザビスシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン(以下DBNと略す)等が挙げられる。又、場合によって

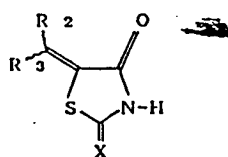
12

を無触媒、または酸触媒の存在下、室温または加温することによっても得られる。

(b)

R₁が低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁-15アルキルの場合は、一般式

(IV)



(IV)

(式中、R₂、R₃は前掲に同じ)

で示される化合物と、一般式(V)



(V)

(式中、R₁'は低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁-15アルキルを意味し、Yはハロゲン原子を意味する。)

であらわされる化合物とを反応させることによっても、本発明の化合物(I)を得ることが出来る。本反応は、塩基性触媒、例えば水素化ナト

13

14

リウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムメトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、DMU、DMN等の存在下、ジメチルホルムアミド（以下DMFと略す）、アルコール類、例えばメタノール、エタノール及びプロパノール等の溶液中で行うのが好ましい。

上記のようにして製造される本発明の化合物(1)は、必要に応じて常法により、前述したような塩に変えることができる。

本発明の化合物(1)又はその塩は、既知の精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、結晶、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又はイオン交換樹脂等を選択組み合わせることにより、単離、精製することができる。

本発明の化合物(1)及びその塩は優れたAR阻害作用及び血糖降下作用を有し、糖尿病合併症等の予防及び治療に有用である。

本発明の薬理作用について以下に説明する。

15

た。被検化合物のAR阻害作用は50%阻害濃度(IC₅₀)で表わした。結果を表1に示す。

(以下余白)

試験例 AR阻害作用

本試験はS. ハイマン及びJ. H. キノシタの方法(J. Biochem. 242 877~882 (1965))に準拠した。

(粗酵素液の調製) ウイスター系ラットより抽出した水晶体を5mMリン酸緩衝液(pH7.4, 1mMメルカプトエタノール含有)でホモジナイズしたのち、18,000×R、20分間遠心分離した。ついで、その上清に固型硫酸を加えて均質し、40%~75%硫酸緩衝液分画を粗酵素液とした。

(酵素活性の測定) 0.08Mリン酸緩衝液、0.47M硫酸リチウム、 1.76×10^{-4} M NADPH及び 1.76×10^{-3} グリセルアルデヒドから成る溶液(pH6.2, 1.7:1)に諸種濃度の被検化合物溶液(0.2:1)を加えて30℃でインキュベートし、ついで粗酵素液(0.1:1)を加えて反応を開始した。粗酵素液添加後の340nmにおける吸光度を、日立型ダブルビーム分光光度計(150-20型)にて測定し、吸光度の減少から酵素活性を求め

16

表 1

試験化合物	IC ₅₀ (M)	試験化合物	IC ₅₀ (M)
1*	1.3×10^{-4}	49	1.8×10^{-4}
2	1.4×10^{-4}	50	2.1×10^{-4}
3	1.7×10^{-4}	51	1.6×10^{-4}
4	1.1×10^{-4}	52	1.8×10^{-4}
5	3.3×10^{-4}	53	3.5×10^{-4}
9	2.6×10^{-4}	54	4.4×10^{-4}
11	1.5×10^{-4}	56	4.1×10^{-4}
12	1.8×10^{-4}	63	1.9×10^{-4}
15	3.7×10^{-4}	64	3.8×10^{-4}
34	4.2×10^{-4}	66	3.9×10^{-4}
39	2.4×10^{-4}	68	4.9×10^{-4}
40	4.2×10^{-4}	70	3.1×10^{-4}
45	3.7×10^{-4}	73	3.5×10^{-4}
47	2.8×10^{-4}	74	3.1×10^{-4}
48	2.9×10^{-4}	クエルセチン	5.2×10^{-4}

* 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)

(以下余白)

本発明の化合物(1)及びその生理的に許容される塩類の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸投与あるいは点眼投与のいずれでもよい。その投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状、年齢等により異なるが、通常0.1mg~10mg/kg/日である。本発明の化合物(1)又はその塩は通常、製剤用担体と混合して製剤した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物(1)又はその塩と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリ

19

本発明を更に詳細に説明するため、以下に参考例及び実施例をあげるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酢酸エチルエタノール(200ml)に金属ナトリウム(2.4g)を溶解した後、2-ハイドロキシナフトアルデヒド(17.2g)を加え、1時間還流の後、エタノールを留去した。残液を乾燥DMF(110ml)に溶解し、4-ブロモ酢酸エチル(21.5g)を加えた後、60℃で4時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で蒸留し残液をクロロホルムに溶解し、常法に従い、酸塩基処理をし、油状の目的物8.8gを得た。

参考例2~4

参考例1における2-ハイドロキシナフトアルデヒドのかわりに対応するハイドロキシベンツアルデヒド誘導体、またはハイドロキシナフトアルデヒド誘導体を用い、参考例1と同様に反応、処理して以下に示す化合物を得た。

ビニルアルコール、酢酸無水フッ素、ヘプタリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、低化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、カカオ脂、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水等が挙げられる。剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、点眼剤等が挙げられる。なお液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤、細粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物(1)又はその生理的に許容される塩を0.5%以上、好ましくは1~70%の割合で含有することが出来る。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてもよい。

20

参考例2: 4-(2-ホルミル-4-クロロフェノキシ) 酢酸エチル

参考例3: 4-(2-ホルミル-4-ブロモフェノキシ) 酢酸エチル

参考例4: 4-(1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ) 酢酸エチル

参考例5

(5-ブロモ-1-ホルミル-6-メトキシ-2-ナフチルオキシ) 酢酸メチルエタノール(100ml)に金属ナトリウム(0.44g)を溶解したのち5-ブロモ-2-ハイドロキシ-6-メトキシ-1-ナフトアルデヒド(4.9g)を加え加熱したのちエタノールを留去した。残液にジメチルホルムアミド(100ml)およびα-ブロモ酢酸メチル(2.2ml)を加え80℃で17時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水に加えトルエンで抽出し水洗ののち蒸留乾燥し減圧下で蒸留した。残液をエタノールより再結し4.2gの目的物を得た。mp 154-157℃

参考例6~9

参考例5における5-ブロモ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-ナフトアルデヒドのかわりに対応するヒドロキシベンゾアルデヒド誘導体またはヒドロキシナフトアルデヒド誘導体を用い、参考例5と同様に反応・処理して、以下に示す化合物を得た。

参考例6: (2-ブロモ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) 酢酸メチル

参考例7: (2-クロロ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) 酢酸メチル

参考例8: (4-クロロ-2-ホルミル-1-ナフトキシ) 酢酸メチル

参考例9: (1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフトキシ) 酢酸メチル

参考例10

2-(1-ホルミル-2-ナフトキシ) 酢酸エチル

参考例1における4-ブロモ酢酸エチルの代わりに2-ブロモ酢酸エチルを用い参考例1と同様に反応・処理して油状の目的化合物を得た。

23

参考例13: 2-ブロモ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸 $\text{mp} 118 \sim 120^\circ\text{C}$

参考例14: 2-クロロ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸 $\text{mp} 118 \sim 121^\circ\text{C}$

参考例15: 4-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) 酢酸 $\text{mp} 95 \sim 96^\circ\text{C}$

参考例16: 4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ) 酢酸 $\text{mp} 100 \sim 103^\circ\text{C}$ $\text{mp} 170 \sim 178^\circ\text{C}$

参考例17: 1-ホルミル-2-ナフトキシ酢酸

参考例18: 4-クロロ-2-ホルミル-1-ナフトキシ酢酸 $\text{mp} 180 \sim 182^\circ\text{C}$

参考例19: 5-ブロモ-1-ホルミル-6-メトキシ-2-ナフトキシ酢酸 $\text{mp} 224 \sim 228^\circ\text{C}$

参考例20: 1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフトキシ酢酸 $\text{mp} 213 \sim 218^\circ\text{C}$

参考例21

2-ホルミル-5-メトキシカルボニルメトキシビリジン

3-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルビリジン(4g)を用時調製したナトリウムエトキシド

マックスベクトル $\text{m/z}: 286(\text{M}^+)$

参考例11

4-(4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ) クロトン酸エチル

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾアルデヒドと4-ブロモクロトン酸エチルとを参考例1と同様に反応・処理して油状の目的物を得た。

マックスベクトル $\text{m/z}: 266(\text{M}^+)$

参考例12

4-(1-ホルミル-2-ナフトキシ) 酢酸

4-(1-ホルミル-2-ナフトキシ) 酢酸エチル

ル(8g)を水酸化ナトリウム(1.5g)の水(30ml)-エタノール(40ml)の混液中1時間加熱反応する。常法に従い後処理をしたのち、水より再精し、5.5gの目的物を得た。 $\text{mp} 179 \sim 181^\circ\text{C}$

参考例13~20

参考例12における4-(1-ホルミル-2-ナフトキシ) 酢酸エチルのかわりに対応するエステル化合物を用い参考例12と同様に反応・処理して以下に示す化合物を得た。

24

(金属ナトリウム1.15g, エタノール100ml)溶液に溶解し1時間加熱反応後エタノールを留去した。残液をジメチルホルムアミド(80ml)に溶解後ブロム酢酸メチルを加え、80℃, 3時間加熱後ジメチルホルムアミドを留去した。残液を酢酸エチルで抽出後、芒硝乾燥し濃縮して得た油状物質をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム-メタノール)で精製して2-ヒドロキシメチル-5-メトキシカルボニルメトキシビリジン(1.8g)を得た。本品(0.85g)をクロロホルム(40ml)に溶解し二酸化マンガン(2.4g)を加えて3時間加熱反応した沈殿を濾過して除き熱クロロホルムで洗浄し総液を芒硝で乾燥後濃縮し目的物(0.63g)を得た。

$\text{mp} 50 \sim 55^\circ\text{C}$

参考例22

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸

11-アミノウンデカン酸(30.1g)の水溶液(90ml)の中に氷冷水酸化カリウム(85%, 19.8g)の

25

水溶液(50ml)を加え室温下1.5時間攪拌した。
 二酸化炭素(10ml)を加え室温下0.5時間攪拌後
 エーテルで洗浄しこの水相に別に調整したモノ
 クロロ酢酸(14.6g)の炭酸カリ(20.7g)水溶液(12
 0ml)を加え室温下一夜放置した。希塩酸で酸性
 とし室温下1時間攪拌し、沈殿を濾取し6N塩酸
 中で100℃で3時間攪拌した。水冷却析出した沈
 殿を濾取し酢酸エチルに溶解しn-ヘキサンを加
 え析出した結晶を濾去した。母液を濃縮し残液
 を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結をくりかえ
 し目的物を16.7g得た。mp 72-74℃

実施例1

5-(3-カルボキシメトキシ-4-メトキシベンジ
 リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-
 酢酸

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸(0.
 79g), 3-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸(0.
 78g)および無水酢酸ナトリウム(0.61g)を氷酢酸
 (12ml)に溶解し、110℃で48時間加熱攪拌し
 た。冷却後氷酢酸を留去し、残液に希塩酸を加

27

え1時間攪拌し沈殿を濾取しこれに希塩酸を加
 え1時間攪拌後沈殿を濾取し活性炭で処理した
 のちアセトン-水の混液より再結し目的物0.46g
 を得た。m.p. 252-254℃

実施例4

5-(2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレ
 ン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジ
 ン

1-ホルミル-2-ナフトキシ酢酸(4.72g), 3-メチ
 ル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン(3.2g)お
 よび無水酢酸ナトリウム(3.28g)を酢酸(50ml)
 に溶解し4時間加熱回流した。冷却後、水を加
 え1時間攪拌後、析出した沈殿を濾取し、得た
 粗結晶に希塩酸を加え1時間攪拌し結晶を濾取
 した。活性炭処理をし、アセトン-水の混液よ
 り再結し目的物4.3gを得た。m.p. 206-209℃

実施例5~9

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様
 に反応、処理して以下に示す化合物を得た。

え1時間攪拌した。沈殿を濾取した後、水洗
 し、含水エタノールより再結し目的物0.2gを得
 た。mp 250℃以上

実施例2

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデ
 ン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸
 モノナトリウム塩

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸(0.
 48g), 4-(2-ホルミル-フェノキシ)酢酸(0.52g)
 および無水酢酸ナトリウム(0.41g)を氷酢酸(10ml)
 に溶解し、100℃で56時間加熱攪拌した。冷
 却後氷酢酸を留去し残液を水洗後、メタノール
 より再結し目的物0.45gを得た。mp 250℃以上

実施例3

5-(3-ブromo-6-カルボキシメトキシベンジリ
 デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン(0.42g), 4-
 ブromo-2-ホルミルフェノキシ酢酸(0.80g)およ
 び無水酢酸ナトリウム(0.51g)を氷酢酸(15ml)
 に溶解し、4.5時間加熱回流した。冷却後水を加

28

実施例5

5-(2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレ
 ン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 231~234℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例6

5-(2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレ
 ン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢
 酸

(マスマスペクトル m/z: 403(M⁺))

実施例7

5-(1-カルボキシメトキシ-4-クロロ-2-ナフチ
 ルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジ
 ン

(mp 250℃以上/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例8

5-(1-カルボキシメトキシ-4-クロロ-2-ナフチ
 ルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソ
 チアゾリジン

(mp 224~226℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例9

5-(1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸
(mp250℃以上/再結晶溶媒:アセトニトリル-水)

実施例 10

5-(4-クロロ-1-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp181~183℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 11

5-(5-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-6-メトキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp215~220℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 12

5-(5-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-6-メトキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp135~143℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

31

メチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp93~95℃/再結晶溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 17

5-[2-(2-カルボキシ-1-メチルエトキシ)-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp157~164℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 18

5-(6-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(マススペクトル m/z: 481.483(M⁺))

実施例 19

5-[6-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp181~188℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 20

実施例 13

5-[6-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-2-ヘイドロキシ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
(mp137~142℃/再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン)

実施例 14

5-[2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-6-ヘイドロキシ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp124~129℃/再結晶溶媒:クロロホルム-n-ヘキサン)

実施例 15

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp158~161℃/再結晶溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 16

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-1-ナフチル

32

6-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp100~103℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 21

5-[6-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp129~134℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 22

5-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp175~185℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 23

5-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp152~157℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 24

5-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1-ナフチルメチ

レン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp117~123℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 2 5

5-[5-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-6-メトキシ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(マススペクトル m/z: 453, 455(M⁺))

実施例 2 6

5-[2-(3-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp250℃以上/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 2 7

5-[2-(3-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp250~255℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 2 8

5-[2-(3-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-

35

ルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp253~257℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 3

5-(6-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp210~215℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 4

5-[2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp255~257℃(分解)/再結晶溶媒:メタノール)

実施例 3 5

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp250℃以上/再結晶溶媒:酢酸-エタノール)

実施例 3 6

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン

ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp246~248℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 2 9

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp201~206℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 0

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp175~180℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 1

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp203~206℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 2

5-(6-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチ

36

ル)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp237~241℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 7

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-5-クロロベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp197~203℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 8

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-5-クロロベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp157~162℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 3 9

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-5-クロロベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp203~206℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 4 0

5-[5-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp212~220℃/再結晶溶媒:メタノール-水)

実施例 4 1

5-[5-ブromo-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp167~170℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 4 2

5-[5-ブromo-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp203~217℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 4 3

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp244~250℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 4 4

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

mp215~219℃(分解)/再結晶溶媒:メタノール

実施例 4 5

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-

39

(mp235~240℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 5 0

5-(2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp208~212℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 5 1

5-(5-ブromo-2-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp239~243℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 5 2

5-(5-ブromo-2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp200~204℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 5 3

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸モノナトリウム塩

(mp260℃以上/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 5 4

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp211~216℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 4 6

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp207~208℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 4 7

5-[4-(2-カルボキエトキシ)-3-メトキシベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp232~236℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 4 8

5-(2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp253~255℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 4 9

5-(2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

40

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp250℃以上/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 5 5

5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp208~212℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 5 6

5-(4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp260℃以上/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 5 7

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp213~218℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 5 8

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ブ
ロピオン酸

(mp212~214℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 5 9

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ
ジン

(mp203~208℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 6 0

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ
ジン

(mp163~165℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 6 1

5-(3-カルボキシメトキシ-4-メトキシベンジリ
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ
ジンモノナトリウム塩

(mp260℃以上/再結晶溶媒:酢酸-メタノール)

実施例 6 2

シベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾ
リジン-3-酢酸

(mp221~224℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 6 7

5-(3-ブromo-4-カルボキシメトキシ-5-メトキ
シベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキ
ソチアゾリジン

(mp217~225℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 6 8

5-(4-カルボキシメトキシ-3-クロロ-5-メトキ
シベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾ
リジン-3-酢酸

(mp229~235℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 6 9

5-(4-カルボキシメトキシ-3-クロロ-5-メトキ
シベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキ
ソチアゾリジン

(mp244~246℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 7 0

5-(3,5-ジブromo-2-カルボキシメトキシベンジ

5-(3-(3-エトキシカルボニル-2-プロピレニル
オキシ)-4-メトキシベンジリデン)-3-メチル-
4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp160~163℃/再結晶溶媒:メタノール)

実施例 6 3

5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリ
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ
ジン

(mp207~212℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 6 4

5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリ
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp224~228℃/再結晶溶媒:メタノール-水)

実施例 6 5

5-(3-ブromo-4-カルボキシメトキシ-5-メトキ
シベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾ
リジン

(mp261~268℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 6 6

5-(3-ブromo-4-カルボキシメトキシ-5-メトキ

リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3
-酢酸

(mp241~247℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 7 1

5-(3,5-ジブromo-2-カルボキシメトキシベンジ
リデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾ
リジン

(mp250℃以上/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 7 2

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジ
リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp255~259℃/再結晶溶媒:酢酸-水)

実施例 7 3

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジ
リデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾ
リジン

(mp233~239℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 7 4

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジ
リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3

酢酸
（mp238～243℃/再結晶溶媒：アセトン-水）

実施例 7 5

5-(3,5-ジブロモ-2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
（mp250℃以上/再結晶溶媒：アセトン-水）

実施例 7 6

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン
（mp209～211℃/再結晶溶媒：メタノール）

実施例 7 7

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン
（mp230～232℃/再結晶溶媒：酢酸-水）

実施例 7 8

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン
（mp250℃以上/再結晶溶媒：メタノール）

実施例 7 9

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾ

47

キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ヘキサノン酸
（mp190～193℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 8 5

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸
（mp183～187℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 8 6

3-アミノ-5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
（mp223～226℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 8 7

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
（mp220～221℃/再結晶溶媒：酢酸-水）

実施例 8 8

3-アミノ-5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
（mp203～210℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 8 9

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ

48

リジン-2,4-ジオン

（mp260～262℃/再結晶溶媒：メタノール）

実施例 8 0

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン-3-酢酸メチル
mp64～67℃/再結晶溶媒：アセトン-n-ヘキサノン

実施例 8 1

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
（mp253～255℃/再結晶溶媒：酢酸-水）

実施例 8 2

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸
（mp236～238℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 8 3

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酪酸
（mp250℃以上/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 8 4

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ

48

キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸
（mp166～169℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 9 0

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酪酸
（mp168～172℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 9 1

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ヘキサノン酸
（mp176～178℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 9 2

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸
（mp137～140℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 9 3

5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸
（mp210～212℃/再結晶溶媒：エタノール-水）

実施例 9 4

5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ

59

3-アミノ-5-(3-オキソチアゾリジン-3-ウンダカン酸)
(mp145~146℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 9 5

3-アミノ-5-(3-カルボキシメトキシベンジリジン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
(mp240~242℃/再結晶溶媒:エタノール-水)

実施例 9 6

3-ベンゾイルアミノ-5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリジン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
(mp130~132℃/再結晶溶媒:アセトン-水)

実施例 9 7

5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

2-メトキシ-5-メトキシカルボニルメトキシピリジン(2.1g)、4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸(2.1g)、無水酢酸ナトリウム(1.78g)および水酢酸(20ml)の混合物を110℃で4時間攪拌した。反応終了後、減圧下で酢酸を

留去し、希塩酸を加え、生じた沈殿を濾取し、これを酢酸-水の混液に溶解し活性炭処理をしたのち、エタノール-水の混液より再結晶し、5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン酢酸1.4gを得た。

実施例 9 8

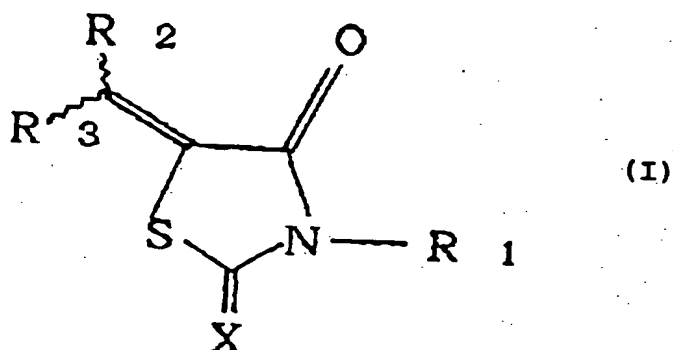
5-(5-カルボキシメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

実施例 9 7 で得た 5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸(0.7g)を重炭酸ナトリウム(0.36g)、水(30ml)、エタノール(80ml)の混液中、2.5時間加熱還流した。冷却後、エタノールを留去し、希塩酸を加え、析出した沈殿を濾取し、アセトン-水より再結晶し目的物(0.2g)を得た。
mp241~244℃

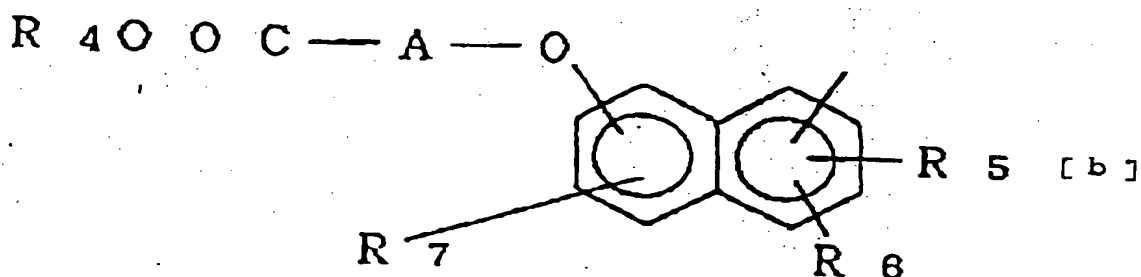
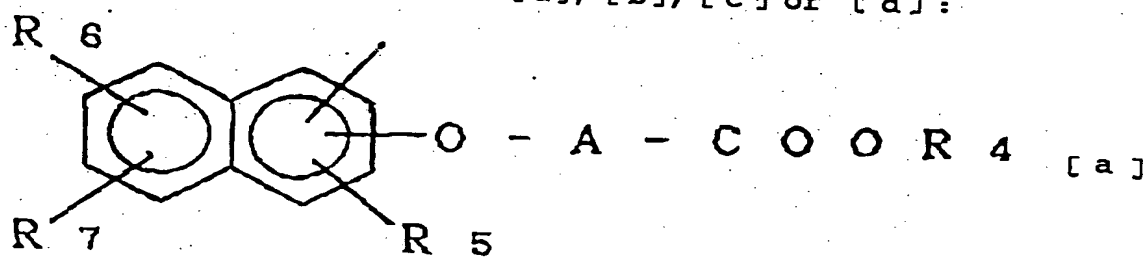
特許出願人 大日本製薬株式会社
代理人 坪井 有 四 郎

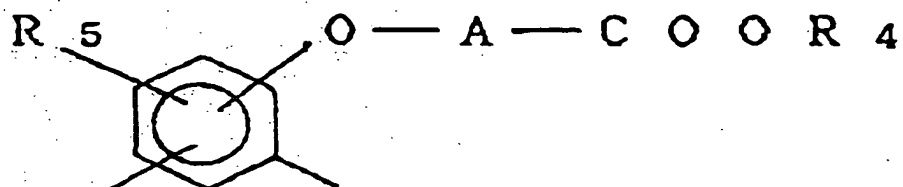
Claim:

1. Thiazolidine derivatives of the following formula:

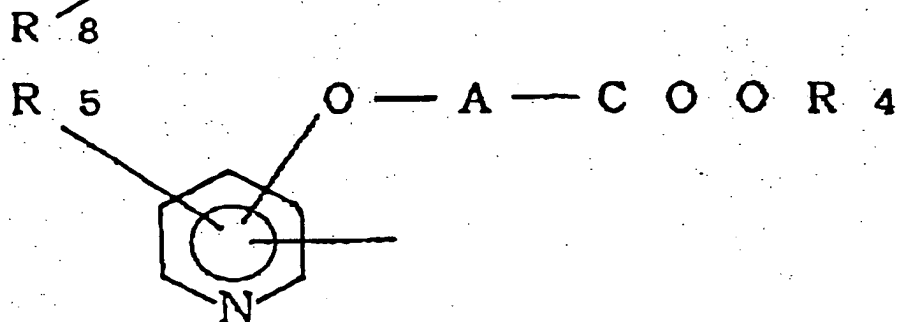


wherein R_1 is a hydrogen atom, a C_{1-15} alkyl which may be substituted by a carboxyl or a lower alkoxy carbonyl, or an amino which may be substituted by an acyl; R_2 is a hydrogen atom or a lower alkyl; X is a sulfur atom or an oxygen atom; and R_3 is a group of the following formula [a], [b], [c] or [d]:





[c]



[d]

wherein R_4 is a hydrogen atom or a lower alkyl or aralkyl; R_5 to R_8 , which may be the same or different, represent a hydrogen atom, a hydroxy, a halogen atom, a nitrile, trifluoromethyl, or an amino; and A is a lower alkylene or alkenylene, provided that, when X is a sulfur atom, both R_5 and R_8 are hydrogen atoms, and R_1 is a hydrogen atom, ethyl or carboxymethyl, A is a lower alkylene having two or more carbon atoms or a lower alkenylene having three or more carbon atoms; and salts thereof.